

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日: 2003. 08. 28

REC'D 26 OCT 2004	
WIPO	PCT

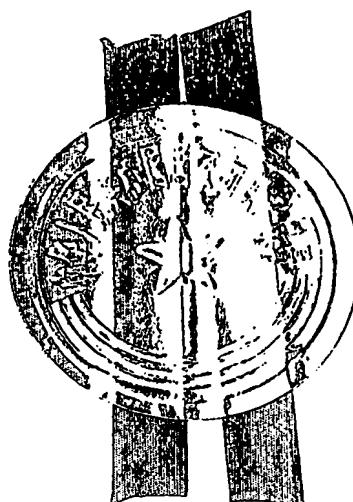
申 请 号: 03155275. 7

申 请 类 别: 发明

发明创造名称: 丹参及其制剂在制备治疗阿司匹林抵抗性心血管疾病的药物中的应用

申 请 人: 天津天士力制药股份有限公司

发明人或设计人: 吴迺峰、郭治昕、郑军、张雷、浦奎、赵娜



中华人民共和国
国家知识产权局局长

王景川

2004 年 9 月 20 日

03-08-29

4

权利要求书

- 1、丹参及其提取物在制备抗阿司匹林抵抗的药物中的应用。
- 2、丹参及其提取物在制备治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病的药物中的应用。
- 3、如权利要求 1 所述的用途，其特征在于所说的阿司匹林抵抗性心脑血管疾病是指使用阿司匹林治疗无效的心脑血管疾病。
- 4、如权利要求 2 所述的用途，其特征在于所说的阿司匹林抵抗性心脑血管疾病是指使用阿司匹林治疗无效的冠心病、心绞痛。
- 5、如权利要求 1 或 2 所述的用途，其特征在于还包括含有丹参或其提取物的复方制剂在制备治疗阿司匹林抵抗性心脑血管疾病的药物中的应用。
- 6、如权利要求 5 所述的用途，其特征在于所说的复方制剂还可以包括其他中药或化学药物。
- 7、如权利要求 1 或 2 所述的用途，其特征在于丹参及其提取物在制药应用过程中制备成药剂学上任何一种制剂。
- 8、如权利要求 5 所述的用途，其特征在于所说的复方制剂是复方丹参滴丸。
- 9、如权利要求 5 所述的用途，其特征在于所说的复方制剂是复方丹参片。
- 10、如权利要求 5 所述的用途，其特征在于所说的复方制剂是下列一组丹参制剂当中的任何一种：丹红注射液，强力脑心康，通心舒胶囊，复方党参片，丹香冠心注射液，丹参注射液，精致冠心颗粒，精致冠心片，舒心通胶囊，心脑宁胶囊，冠心丹芍片，心欣舒胶囊，芎香通脉丸，冠心丹参片，冠心丹参滴丸。

说 明 书

丹参及其制剂在制备治疗阿司匹林抵抗性心血管疾病的药物中的应用

技术领域

本发明属于医药领域，具体涉及丹参及其制剂在制备治疗阿司匹林抵抗性心血管疾病的药物中的应用。

背景技术

阿司匹林属于非甾体抗炎药，是一种有效的解热镇痛抗炎药，其作用机制是抑制前列腺素的合成，该药物最常见的副作用是胃肠道反应，如食欲不振、溃疡，甚至穿孔；过敏反应；还有急性肾功能衰竭、慢性间质性肾炎等。随着对阿司匹林研究的深入，阿司匹林的适应证也由治疗发热、轻度至中等度的头痛、牙痛、神经痛、关节痛、肌肉痛及痛经、风湿病等扩展到脑动脉硬化、冠心病、心肌梗死的治疗和二级预防。

目前，阿司匹林被广泛的应用于心血管疾病的治疗，其作用机理是阿司匹林在体内可阻断血栓素 A₂ (TXA₂) 的形成，而 TXA₂ 可促进血小板的黏附和凝血，阿司匹林通过抑制血小板聚集，减少动脉硬化、心肌梗塞的发生，但研究发现，部分人服用阿司匹林后不能有效阻止血栓素 A₂ 的合成，即阿司匹林失去了对心脑血管系统的保护作用，这种现象称为阿司匹林抵抗。对大多数患者来说，阿司匹林能使心血管危险降低 25%，但是阿司匹林抵抗的患者应用阿司匹林治疗心血管疾病，不能预防心血管事件的发生，反而会增加心梗和卒中的发生率，这些发现限制阿司匹林的使用。目前对阿司匹林抵抗的研究，多采用免疫酶标法测定患者提供用药前尿样本，用来分析 11-脱氢血栓素 B₂ (TXB₂)，11-脱氢血栓素 B₂ 是血栓素 A₂ 代谢产物，尿中高水平的 11-脱氢 TXB₂ 能鉴别患者是否存在阿司匹林抵抗，以及药物是否具有减轻阿司匹林抵抗作用，本发明正是在此基础上完成的。

中药理血药,特别是活血化瘀类药物是历代医家所常用的药物，本类药物具有活血调经、破血消癥、化瘀止痛、消肿生肌的功效，现代药理学证实，理血药具有扩展冠状动脉、增加冠脉流量，降低心肌耗氧，降低外周血管阻力，抑制血小板聚集，改善微循环，抑制血栓形成，增强纤维蛋白溶解活性，抗凝血系统，改善微循环，降压，缓解平滑肌痉挛等作用。理血药中的川芎、丹参、益母草、桃仁、红花、水蛭等的临床作用不断的拓展，特别是丹参及其丹参制剂的研究尤为突出。丹参为唇形科鼠尾草多年生草本植物，是治疗心血管病的重要中草药，现代研究证明，丹参具有：对冠状动脉作用；对心肌修复作用；对微循环作用；又

血液流变性作用；对血脂的作用等。丹参对血液的影响主要是抑制二磷酸腺苷（ADP）诱导的血小板聚集，血瘀患者血液的浓、粘状态，引起血流缓慢，血小板易于在血管内膜损伤处粘着，活血化瘀药可改善血液流变学，减少了血小板的粘着和聚集，此外，活血化瘀药可降低血小板的表面活性。活血化瘀药抑制血小板聚集的机理：血小板的聚集性与前列腺素和环核苷酸系统的代谢和活性有密切关系。血小板内的血栓素（TXA₂）是由磷脂经花生四烯酸等多个环节而生物合成的，其间必有磷脂酶 A 和环氧化酶的催化，这些酶的活性受到 CAMP 的调控，CAMP 抑制这些酶的活性，也即抑制了 TXA₂ 的合成，如 CAMP 减少，则 TXA₂ 合成增多。TXA₂ 能促进血小板内钙贮库肌浆网释放 Ca，后者再作用于致密颗粒使所含二磷酸腺苷（ADP）和 5-羟色胺（5-HT）释出，而 ADP 和 5-HT 都是血小板聚集的强大促进剂，因此，CAMP 含量多少是影响血小板聚集性的中心环节，CAMP 含量增高使血小板聚集性下降。此外，丹参还有增强纤维蛋白溶解活性是通过激活纤溶酶原—纤溶酶系统而起作用，同时丹参能缩短血清凝血酶原生成时间。

近年来，通过临床观察与实验研究，丹参制剂，特别是复方丹参滴丸的应用范围得到了进一步的拓展，目前已证实其具有抗心绞痛、改善心肌缺血、降低血粘度、降低血小板聚集等作用，复方丹参滴丸作为治疗和预防冠心病、心绞痛的药物，其对血液流变学的影响已被证明：黄伟兰等对正常大鼠和经过应激刺激的大鼠进行对照观察发现：两组大鼠服用复方丹参滴丸后，其血液流变学指标都有显著改善。如血小板 1min 聚集率及最大聚集率降低($P<0.05$)，血浆纤维蛋白含量降低($P<0.01$)。表明血栓形成特性减弱，应激刺激的大鼠，切变率从 $n 1\sim 100$ 条件下的血液粘度明显降低($P<0.05$)，反应了血液循环阻力降低、循环加强的过程。另外还观察到红细胞滤过指数降低，变形能力增强，而红细胞压积未改变。表明复方丹参滴丸是通过改善红细胞的质量来达到降低血液粘度、改善循环的目的。未经刺激的大鼠，虽然全血粘度均有下降，但无显著性差异($P>0.05$)，说明 CDDP 对异常血液流变特性的改善强于对正常血液流变特性的改善。近年来的研究工作又发现复方丹参滴丸还具有抗动脉粥样硬化、降血脂、及抗慢性肝病纤维化等作用，但至今未见有关丹参制剂，特别是复方丹参滴丸抗阿司匹林抵抗的作用的确切报导。

发明内容

本发明的目的在于提供丹参及其提取物在制备治疗阿司匹林抵抗性心血管疾病的药物中的应用；

或者说本发明的目的在于提供丹参及其提取物在制备抗阿司匹林抵抗的药物中的应用。

本发明所说的阿司匹林抵抗是指服用阿司匹林后不能有效阻止血栓素 A₂ 的合成，即阿司

03-06-23

匹林失去了对心脑血管系统的保护作用，这种现象被称之为阿司匹林抵抗。对大多数患者来说，阿司匹林能使心血管危险降低 25%，但是阿司匹林抵抗的患者应用阿司匹林治疗心血管疾病，不能预防心血管事件的发生，反而会增加心梗和卒中的发生率，这些发现限制阿司匹林的使用。因此，这些心血管疾病在本发明当中称之为阿司匹林抵抗性心血管疾病，特别是指使用阿司匹林治疗无效的冠心病、心绞痛。本发明将对阿司匹林抵抗性心血管疾病具有治疗作用的药物称之为抗阿司匹林抵抗的药物，这种治疗作用称之为抗阿司匹林抵抗作用。

本发明采用目前常用的对阿司匹林抵抗的研究方法，应用免疫酶标法测定患者提供尿样本，用来分析 11-脱氢血栓素 B₂ (TXB₂) 水平的变化，判断患者在服用丹参制剂后是否具有降低阿司匹林抵抗的作用，本发明通过临床研究，证明了丹参及其提取物在制备抗阿司匹林抵抗的药物中的应用，包括复方丹参制剂，特别是复方丹参滴丸、复方丹参片等的抗阿司匹林抵抗的作用，为了更好地理解本发明，下面用复方丹参滴丸等药物的临床试验结果说明其在制药领域中的新用途。

本发明所说的丹参及其提取物在制药中的应用，包括含有丹参或其提取物的单方或复方制剂。这些复方制剂当中可以含有其他中药或者化学药成分。

实验例 1 复方丹参滴丸减少阿司匹林抵抗作用实验

本研究采用回顾性方法：正常值参照澳大利亚关于阿司匹林抵抗研究结果

一般资料

本组 178 例病人全部来自总后第一干休所、八分部干休所离退休人员。其中男性 140 人，女性 38 人。年龄 70 岁~87 岁，平均年龄 77.1 岁。随机选出 170 人进行标本检测，数据可接受范围 150 人 (IC20~IC80)。记入统计人员中，服阿司匹林者 50 人；服用复方丹参滴丸 50 人；合用者 50 人 (全部病人至采样之日，至少已连续服药半年以上)，其中 91 人合并有高血压史，25 人有高血脂，32 人有糖尿病，139 人有冠心病，57 人有脑血管疾病。

材料与方法

所采尿样为第一次晨尿中段，取后立即投入液氮中，后保存于-86℃低温冰箱中备用。应用免疫酶标法检测 11-脱氢 TXB₂，试剂盒采用 Cayman Chemical 公司产品，全部实验在天士力研究院生物所完成，病人分组状况对实验室人员及后期数据统计人员实行双盲。

结果

对组间均值进行 t-检验，对组间抵抗者频数进行 χ^2 检验。

表 1. 各组病人尿值 11-脱氢 TXB₂ (ng/mmol)

阿司匹林 (n=50 例) 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol)	复方丹参滴丸 (n=50 例) 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol)	阿司匹林与复方丹参滴丸合用 (n=50 例) 尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol)
30.24	30.94	20.55
19.00	13.00	10.43
18.78	19.36	30.27
30.46	12.23	18.64
14.23	12.63	24.02
37.24	31.86	17.65
12.24	13.08	21.23
36.00	35.64	32.77
11.63	23.32	9.25
37.61	10.38	11.44
34.64	9.52	13.27
13.41	28.60	34.98
16.68	28.01	22.03
27.60	21.94	12.77
30.12	27.32	28.92
14.74	15.21	11.01
15.54	34.42	28.12
38.25	10.67	9.74
27.68	18.80	30.25
28.94	24.25	21.05
36.51	28.67	17.43
17.45	14.25	13.33
14.23	32.43	26.52
39.35	10.25	8.59
37.65	22.49	30.99
9.25	20.52	20.66
14.84	11.28	29.73
40.62	31.28	31.25
28.43	10.53	10.27
27.32	34.66	27.54
12.33	17.68	11.20
39.50	23.11	9.04
18.25	10.99	31.75
37.42	13.48	12.80
26.26	19.50	14.70
30.44	32.70	29.00
16.82	29.82	8.23
9.96	23.52	26.00
9.24	15.00	8.74
26.43	30.24	14.70
24.22	28.62	29.99
30.24	15.43	27.74

34.45	26.25	18.43
30.22	13.99	19.70
9.78	35.89	22.05
27.63	10.02	37.85
10.10	14.23	7.90
36.38	20.82	10.82
45.27	21.96	26.25
15.24	21.45	19.07
<hr/>		
X±SD	25.02±10.51	21.25±8.28
		20.21±8.61

结论：复方丹参滴丸与阿司匹林合用组（复+阿）与阿司匹林单独使用组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间有明显统计学差异， $t=2.50$ $p<0.05$ ；复方丹参滴丸组与阿司匹林组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间也有明显统计学差异， $t=1.99$ $p<0.05$ ；复方丹参滴丸组与复方丹参滴丸合用阿司匹林（复+阿）组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间无明显统计学差异， $t=0.62$ $p>0.05$ 。

该实验结果证明，复方丹参滴丸可使尿中的 TXB₂ 排泄量减少，即在体内可阻断血栓素 A₂ (TXA₂) 的形成，减少血小板的黏附和凝血，从而抑制血小板聚集，减少动脉硬化、心肌梗塞的发生，结果说明复方丹参滴丸具有抗阿司匹林抵抗作用，对阿司匹林无效的心血管病患者，复方丹参滴丸依然有改善生命指标的作用。

实验例 2 复方丹参片减少阿司匹林抵抗作用实验

本研究采用实验例 1 的相同方法进行实验。

一般资料

本组 150 例病人选自门诊病人，并且是经实验测定具有阿司匹林抵抗倾向的心血管疾病患者。其中男性 80 人，女性 70 人。年龄 70 岁~85 岁，平均年龄 77 岁。服阿司匹林者 50 人；服用复方丹参片 50 人；合用者 50 人（全部病人至采样之日，至少已连续服药半年以上）。

材料与方法

所采尿样为第一次晨尿中段，取后立即投入液氮中，后保存于-86℃低温冰箱中备用。应用免疫酶标法检测 11-脱氢 TXB₂，试剂盒采用 Cayman Chemical 公司产品，全部实验在天士力研究院生物所完成，病人分组状况对实验室人员及后期数据统计人员实行双盲。

结果

如表 2 所示。

表 2. 各组病人尿值 11-脱氢 TXB₂ (ng/mmol) $\bar{x} \pm SD$

阿司匹林 (n=50 例)	复方丹参片 (n=50 例)	阿司匹林与复方丹参片合用 (n=50 例)
尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol)	尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol)	尿值 11-脱氢 TXB ₂ (ng/mmol)
25.05 \pm 10.42	21.31 \pm 8.14	20.53 \pm 8.23

结论：复方丹参片与阿司匹林合用组（复+阿）与阿司匹林单独使用组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间有明显统计学差异， $p < 0.05$ ；复方丹参片组与阿司匹林组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间也有明显统计学差异， $p < 0.05$ ；复方丹参片组与复方丹参片合用阿司匹林（复+阿）组组间尿中 TXB₂ 排泄量之间无明显统计学差异， $p > 0.05$ 。

该实验结果证明，复方丹参片可使尿中的 TXB₂ 排泄量减少，即在体内可阻断血栓素 A₂ (TXA₂) 的形成，减少血小板的黏附和凝血，从而抑制血小板聚集，减少动脉硬化、心肌梗塞的发生，结果说明复方丹参片具有抗阿司匹林抵抗作用，对阿司匹林无效的心血管病患者，复方丹参片依然有改善生命指标的作用。

依照上述实验方法，对多种含有丹参的制剂进行了实验研究，例如，丹红注射液，强力脑心康，通心舒胶囊，复方丹参片，丹参注射液，丹参滴丸，精致冠心颗粒，精致冠心片，舒心通胶囊，心脑宁胶囊，冠心丹参片，心欣舒胶囊，芎芎通脉丸、冠心丹参片、冠心丹参滴丸等。上述丹参制剂均表现出了抗阿司匹林抵抗的作用。以下具体实施例是对本发明的解释，并不能限制本发明。

具体实施方式

实施例 1：丹红注射液的制备方法

1. 取丹参 750g，红花 250g，注射用氯化钠 7g 备用；

2. 以上二味药材，丹参用稀乙醇温浸二次，每次 1 小时，滤过，滤液备用；药渣与红花混合，加水温浸二次，每次 1 小时，滤过，合并滤液，浓缩至相对密度为 1.10~1.20 (65℃) 的清膏，加入注射用氯化钠至等渗，调节 pH 值至 6~7，滤过，冷藏 24 小时，加注射用水至规定量，滤过，灌封，灭菌，即得。

实施例 2：强力脑心康胶囊的制备方法

1. 取丹参 1500g，密环菌提取液 1500g，蜂王浆 125g 备用；

2. 以上三味，取丹参 75，粉碎至细粉；剩余丹参粉碎成粗粉，加水煎煮三次，第一次各 2 小时，第三次 3 小时，合并煎液，滤过，滤液减压浓缩至相对密度为 1.30~1.32 (70

℃) 的稠膏，减压干燥，粉碎成细粉，与上述细粉混匀，制成颗粒，干燥；蜂王浆冷冻干燥成细粉后，与上述颗粒混匀，装入胶囊，即得。

实施例 3：通心舒胶囊的制备方法

1. 取沙棘黄酮 250g，丹参提取物 20g，川芎 10g，滑石粉 20g 备用；
2. 以上三味，川芎粉碎成细粉；将沙棘黄酮与川芎细粉、丹参提取物混合，加入滑石粉，混匀，装入胶囊，即得。

实施例 4：复方党参片的制备方法

1. 取党参 704g，丹参 192g，当归 192g，北沙参 128g，金果榄 64g，淀粉 4.7g，糊精 9.4g，滑石粉 4.3g，硬脂酸镁 1.6g 备用；
2. 以上五味药材，金果榄水浸 2 小时，其余丹参等四味药材，水浸 1 小时，合并煎煮三次，每次 1 小时，合并煎液，滤过，在 85℃以下减压浓缩、干燥，得干浸膏，粉碎成粗粉，加入淀粉，糊精，混匀，制成颗粒，在 85℃干燥，整粒，加入滑石粉、硬脂酸镁，混匀，压片，包糖衣，即得。

实施例 5：丹香冠心注射液的制备方法

1. 取丹参 1000g，降香 100g 备用；
2. 以上二味，降香加水湿润后，加水蒸馏，收集蒸馏液约 700ml，冷藏 24 小时，分去油层，滤过，水溶液另器收集；丹参加水煎煮 3 次，每次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至 500ml，加入乙醇使含醇量达 75%，冷藏 48 小时，滤过，滤液浓缩回收乙醇，浓缩至 200ml，再加入乙醇使含醇量达 85%，冷藏 48 小时，滤过，滤液回收乙醇，浓缩至 120ml，加入注射用水至 1000ml，冷藏 16 小时，滤过，滤液浓缩至 250ml；冷藏 72 小时，用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.0~6.8，按药材量的 0.1%~0.4% 加入活性炭，煮沸 30 分钟，滤过，滤液再用稀盐酸调节 pH 值至 4，按药材量的 0.1%~0.4% 加入药用炭，煮沸 30 分钟，冷藏 24 小时以上，滤过，滤液再用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 6.5~7.0，加入降香蒸馏液，加注射用水至规定量，滤过，灌封，灭菌，即得。

实施例 6：丹参注射液的制备方法

1. 取丹参 64g，葡萄糖 50g (67g) 备用；
2. 以上二味，丹参加水煎煮 3 次，每次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.16 (70℃) 的清膏，加入乙醇使含醇量达 75%，搅匀，冷藏 24 小时，滤过，滤液浓缩回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.06~1.08 (78℃) 的清膏，用 40% 氢氧化钠调节 pH 值至 9，加

热煮沸 1 小时，用盐酸调节 pH 值至 6，滤过，放冷后，加乙醇使含醇量达 85%，搅匀，冷藏 24 小时，滤过，滤液回收乙醇，浓缩至相对密度为 1.11~1.13 (78℃) 的清膏；加注射用水稀释 4 倍，用盐酸调节 pH 值至 3，冷藏 72 小时，滤过；滤液煮沸后，加入 0.1% (g/ml) 的活性炭，加热煮沸 15 分钟，滤过，滤液备用；取葡萄糖，加入煮沸的注射用水中，使成 50%~60% 的浓溶液，加盐酸适量，同时加入 0.1% (g/ml) 的活性炭，混匀，加热煮沸 15 分钟，趁热滤过脱炭，滤液与上述丹参滤液合并，用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 3.8~4.2，煮沸后加 0.05% (g/ml) 的活性炭，保持煮沸状态 30 分钟，滤过，加注射用水至 500ml，加入亚硫酸氢钠 0.5g，混匀，用 10% 氢氧化钠溶液调节 pH 值至 5~6，加注射用水至规定量，滤过，精滤，超滤，灌封，灭菌，即得。

实施例 7：精致冠心颗粒的制备方法

1. 取丹参 350.8g，赤芍 175.4g，川芎 175.4g，红花 175.4g，降香 116.9g，蔗糖 841g，糊精 105g 备用；

2. 以上五味药材，除红花外，其余丹参四味加水煎煮三次，第一次 2 小时，第二次 1.5 小时，第三次 1 小时，滤过，合并滤液；红花加水适量，80℃温浸二次，第一次 2 小时，第二次 1 小时，滤过，与上述滤液合并，浓缩至稠膏状，在 80℃干燥，粉碎成细粉，加入蔗糖、糊精，混匀，制成颗粒，干燥，即得。

实施例 8：精致冠心片的制备方法

1. 取丹参 375g，赤芍 187.5g，川芎 187.5g，红花 187.5g，降香 187.5g，淀粉 12g，硬脂酸镁 5g 备用；

2. 以上五味药材，降香提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；其余丹参等四味用 85% 乙醇加热回流提取二次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，滤过，合并滤液，回收乙醇，与上述水溶液合并，减压浓缩成相对密度为 1.35-1.40 (50℃) 稠膏，加入淀粉，以 5# 淀粉浆为黏合剂制成颗粒，干燥，加入降香挥发油，混匀，加硬脂酸镁，压片，包糖衣或薄膜衣，即得。

实施例 9：舒心通胶囊的制备方法

1. 取丹参 180g，马齿苋 180g，千年健 180g，川芎 180g，降香 200g，冰片 80g 备用；

2. 以上六味，川芎 60g、丹参 60g、降香、冰片分别粉碎成细粉，备用；剩余的川芎、丹参、马齿苋、千年健，加水煎煮二次，第一次 1.5 小时，第二次 1 小时，滤过，合并滤液，浓缩成相对密度为 1.10-1.20 (90℃) 清膏，加乙醇使含醇量达 60%，静置 48 小时，滤过，滤液回收乙醇至相对密度为 1.31 (80℃) 的稠膏，加入上述细粉，混匀，80℃以下干燥，粉

碎，混匀，装入胶囊，即得。

实施例 10：心脑宁胶囊的制备方法

1. 取银杏叶 400g，小叶黄杨 400g，丹参 400g，大果木姜子 400g，薤白 400g 备用；
2. 以上五味药材，薤白粉碎成细粉，过筛备用；取大果木姜子用水蒸气蒸馏提取挥发油后，药渣与银杏叶、小叶黄杨、丹参三味用 75% 乙醇提取，提取液减压浓缩回收乙醇，浓缩成清膏，备用；药渣再加水煎煮 1 小时，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.20 (80℃) 清膏，再与乙醇提取物的清膏合并，浓缩至稠膏状，加入薤白细粉，加入挥发油，混匀，装入胶囊，即得。

实施例 11：丹参合剂的制备方法

1. 取丹参 550g，单糖浆 265ml 备用；
2. 取丹参加水煎煮二次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至 500ml，加乙醇使含醇量达 8 清膏，加水稀释，搅匀，冷藏 48 小时，滤过，滤液加单糖浆，加水至规定量，搅匀，灌装，灭菌，即得。

实施例 12：冠心丹芍片的制备方法

1. 取丹参 650g，赤芍 325g，川芎 325g，红花 325g，降香 250g，刺五加 250g 备用；
2. 以上六味药材，赤芍 30g 粉碎成细粉，备用；降香提取挥发油，蒸馏后的水溶液另器收集；药渣与赤芍 295g、丹参加水煎煮二次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，合并煎液，滤过，滤液备用；红花加水 70—80℃ 下温浸二次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，滤过，合并滤液，备用；川芎加 70% 乙醇回流提取二次，第一次 8 小时，第二次 6 小时，合并提取液，滤过，滤液回收乙醇，与上述提取液合并，浓缩成相对密度为 1.30 (80℃) 的稠膏，加入上述粉末，减压干燥，粉碎成细粉，过筛，混匀，制成颗粒，干燥，喷入降香挥发油，混匀，压片，包薄膜衣，即得。

实施例 13：心欣舒胶囊的制备方法

1. 取黄芪 600g，地黄 360g，五味子 180g，丹参 180g，赤芍 360g，桂枝 180g，人参茎叶总皂苷 10g 备用；
2. 以上七味药材，取赤芍处方 1/3 量粉碎成细粉，备用；丹参及剩余赤芍加乙醇回流提取二次，每次 2 小时，合并提取液，滤过，滤液回收乙醇并浓缩至相对密度为 1.36 (60℃) 的稠膏，真空干燥，粉碎成细粉，备用；醇提药渣与其余黄芪等四味，加水煎煮三次，第一次 2 小时，第二次 1.5 小时，第三次 1 小时，合并煎液，滤过，滤液减压浓缩成相对密度为 1.36

(60℃) 的稠膏，加入赤芍细粉，搅匀，真空干燥，粉碎成细粉，备用；人参茎叶总皂苷与上述两细粉混合均匀，用适量乙醇制成颗粒，干燥，装入胶囊，即得。

实施例 14：丹参片的制备方法

1. 取丹参 1000g，淀粉 210g 备用；
2. 取丹参，加 90% 乙醇回流提取 1.5 小时，滤过，滤液回收乙醇，药渣加水煎煮 1 小时，煎液滤过，浓缩至适量，与上述醇提液合并，继续浓缩至相对密度为 1.30 (90℃) 的稠膏，加入淀粉，搅拌均匀，干燥，制成颗粒，压片，包糖衣，即得。

实施例 15：芎香通脉丸制备方法

1. 取川芎 30g，诃子 20g，丹参 30g，肉豆蔻 15g，苏合香 1.5g，冰片 0.75g，麝香 0.15g，聚乙二醇 6000 15g 备用；
2. 以上七味药材，另取丹参、川芎、诃子、肉豆蔻等四味粉碎成粗粉，分别进行超临界 CO_2 提取，取提取物，加入聚乙二醇 6000 中，再依次加入冰片、苏合香及上述极细粉，融化混匀，在 80~85℃ 保温，以甲基硅油作冷却剂，滴制成丸，即得。

实施例 16：复方丹参胶囊制备方法

1. 丹参 450g，三七 141g，冰片 8g，倍他环糊精 40g 备用；
2. 以上三味药材，取三七粉碎成细粉，备用，冰片加乙醇适量使溶解，另取倍他环糊精，加水置 55℃ 恒温水浴中，搅拌使溶解，边搅拌边滴加冰片的乙醇溶液，在不断搅拌下继续保温 30 分钟，取出，冷藏，抽滤，滤渣 40℃ 烘干备用；另取丹参提取三次，第一次加乙醇回流提取 1.5 小时，滤过，滤液浓缩至相对密度为 1.30 (55~60℃) 的稠膏；第二次加 50% 的乙醇回流提取 1.5 小时，滤过；第三次加水回流提取 2 小时，合并二、三次滤液，滤液浓缩至相对密度为 1.40 (55~60℃) 的稠膏，加入第一次浓缩液，混匀，制成相对密度为 1.35~1.39 (55~60℃) 的稠膏，加入三七粉，混合，干燥，粉碎成细粉，加入倍他环糊精包合物，混匀，装入胶囊，即得。

实施例 17：复方丹参滴丸的制备方法

1. 取丹参 90.0g，三七 17.6g，冰片 1.0g 备用；
2. 取经粉碎的丹参、三七药材，加入 6 倍药材量的水、在 80~90℃ 加热提取 3 次，第一次 3 小时，第二次 2 小时，第三次 1 小时，合并三次滤液，减压浓缩；向浓缩液中加入乙醇，

沉淀，使醇沉溶液的醇浓度达 55~71%，上清夜回收乙醇，浓缩，制成相对密度为 1.20~1.25 (50~65℃) 的稠膏；加入冰片及 7 倍浸膏量的聚乙二醇 6000，在 85~95℃滴制，滴入 2~8℃的液体石蜡中，制成 1000 粒滴丸，即得。

实施例 18：复方丹参片的制备方法

1. 取丹参 450g，三七 141g，冰片 8g 备用；

2. 以上三味，丹参提取三次，第一次加乙醇回流 1.5 小时，滤过，滤液回收乙醇，浓缩至相对密度 1.30 (55~60℃)；第二次加 50% 乙醇回流 1.5 小时，滤过；第三次加水回流 2 小时，滤过，合并第二、三次滤液，回收乙醇，浓缩至相对密度 1.40 (55~60℃)，与第一次的浓缩液合并，混匀，制成相对密度为 1.35~1.39 (55℃) 的清膏；将三七粉碎成细粉，与丹参清膏拌匀，干燥，制成颗粒，将冰片研细，与上述颗粒混匀，压制成 1000 片，或包糖衣或薄膜衣，即得。

实施例 19：冠心丹参片的制备方法

1. 取丹参 200g、三七 200g、降香油 1.75ml 备用；

2. 以上三味，三七粉碎成细粉；丹参粉碎成中粉，照流浸膏剂与浸膏剂项下的渗漉法（附录 I O），用 90% 乙醇作溶剂，进行渗漉，漉液浓缩至稠膏状，药渣加水煎二次，每次 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至适量，加入上述细粉及稠膏，搅匀，制成颗粒，干燥，喷加降香油，混匀，压制成 1000 片，包糖衣，即得。

实施例 20：冠心丹参滴丸的制备方法

1. 取丹参 200g、三七 200g、降香油 1.75ml 备用；

2. 以上三味，三七粉碎成细粉；丹参粉碎成中粉，照流浸膏剂与浸膏剂项下的渗漉法（附录 I O），用 90% 乙醇作溶剂，进行渗漉，漉液浓缩至稠膏状，药渣加水煎二次，每次 1 小时，合并煎液，滤过，滤液浓缩至适量，加入上述细粉及稠膏，搅匀，加入适量聚乙二醇，喷加降香油，混匀，加热熔融，滴入 0~10℃ 的液体石蜡中，制成 1000 粒滴丸，即得。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.